

Egenmåling av antikoagulasjonsbehandling i allmennpraksis

*Hvordan øke andelen av pasienter som holder seg innenfor
sin anbefalte INR-verdi*

KLoK oppgave av gruppe 15, kull V04:

Miray Al-Mustafa, Øystein E. Andersen, Tayyaba Kansar Anwar, Ravinea
Manotheepan, Dimitra Kourouklidou, Lena Løfblad og Hilde K. H.
Sandberg



Institutt for allmenn og samfunnsmedisin

UNIVERSITETET I OSLO
Oktober 2009

Innhold

INNHold	2
1. SAMMENDRAG	3
1.1 BAKGRUNN OG KUNNSKAPSGRUNNLAG.....	3
1.2 BEGRUNNET TILTAK, METODE OG ORGANISERING	3
1.3 RESULTAT, VURDERING	3
2. INNLEDNING	4
3. PROBLEMSTILLING	5
4. KUNNSKAPSGRUNNLAG	6
4.1 HVORFOR WARFARIN FRAMFOR ANDRE MEDIKAMENTER?	6
4.2 WARFARINBRUK OG KOMPLIKASJONER	6
4.3 WARFARINBEHANDLING I ALLMENNPRAKSIS.....	8
4.4 EGENMÅLING AV INR-VERDI ER ”GAMMLET NYTT”	10
5. FORBEDRINGSARBEIDET	17
5.1 OBSERVASJONER OG PRAKSIS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.2 PROSJEKTET/TILTAKET	18
5.3 INDIKATOR	19
6. DISKUSJON	20
6.1 GJENNOMFØRBARHET OG RESSURSBRUK	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
6.2 VÅRE FORVENTNINGER TIL TILTAKET	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
7. DEL 2 - ARBEIDSPROESSEN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
KILDELISTE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

1. Sammendrag

1.1 Bakgrunn og kunnskapsgrunnlag

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin, er livsviktig behandling for svært mange pasienter, men warfarin er også det medikamentet som gir flest dødelige komplikasjoner. Doseringen styres etter nivået av INR (International Normalized Ratio) i blod, og det er et forholdsvis smalt terapeutisk vindu.

De senere årene er egenmåling av INR-verdier blitt tatt i bruk i en rekke land i Europa. Det er antatt at over halvparten av de som bruker warfarin kan måle INR-verdier selv, da det er samme prinsipp som for diabetespasienter med måling av blodsukker ved bruk av fingerpunksjon.

Kliniske studier med egenmåling av INR-nivå har vist lavere mortalitet, færre blødninger, færre blodpropper og godt samsvar mellom egenmåling og kontrollmåling ved laboratorier. Målingene kan gjøres hyppigere. Pasientene får bedret livskvalitet og økt kunnskap, mestring og uavhengighet. Opplegget kan også være samfunnsøkonomisk gunstig.

Mye tyder på at en refusjonsordning for egenmåling av INR-verdi er på trappene, og da burde legene kunne ta ansvar for opplæring av pasienter som ønsker det.

1.2 Begrunnet tiltak, metode og organisering

Med bakgrunn i dette har vi foreslått å lage et opplæringsprogram som kan brukes ovenfor pasienter som ønsker å drive egenmåling av INR-verdi ved allmennlegekontoret de hører til. Målet med tiltaket blir å øke andelen av pasienter som ligger innenfor anbefalt INR-verdi og dermed redusere andel komplikasjoner ved å foreta hyppigere målinger av INR. Videre å kunne gi økt frihet og livskvalitet hos den enkelte pasient. Indikator vil være andel av pasienter som ligger innefor sin anbefalte INR verdi før og etter igangsetting av egenmåling av INR

1.3 Resultat, vurdering

Flere studier konkluderer med at den største risikofaktor for tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner er å ligge utenfor anbefalt INR-verdi, og at egenmåling av INR kan bedre kontroll for utvalgte grupper av pasienter på antikoagulasjonsbehandling.

Man kunne diskutere flere ulemper ved å innføre egenmåling av INR-verdi for pasienter. Legen kan oppleve å få mindre kontroll med pasienten, tapte inntekter som følge av mindre kontroller ved legekontoret, og pasienten kan føle det blir for mye ansvar på en selv. Det er imidlertid viktig å understreke at dette vil være et tilbud til de pasientene som ønsker det og til de egnet for å drive egenmåling av INR.

2. Innledning

I 2008 ble det registrert mer en 80 000 brukere av warfarin, og omsetninger av legemiddelet tilsvarte over 70 millioner kroner. Indikasjoner for warfarinbruk er blant annet forebyggelse av embolier hos pasienter med atrieflimmer, forebyggelse av venøs tromboembolisme, behandling av dyp venetrombose, forebyggelse av systemiske embolier etter hjerteinfarkt, og forebyggelse av tromboemboliske komplikasjoner assosiert med mekaniske hjerteklaffer (1;2).

For mange av disse pasientene er antikoagulasjon livsnødvendig og livslang behandling, men samtidig er warfarin det medikamentet som gir flest og alvorlige bivirkninger i Norge. Studier viser at den største riskiofaktor for tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner er å ligge utenfor anbefalt INR-verdi (International Normalised Ratio). Hovedproblemet er at det terapeutiske vindu for behandlingen er smalt, og små variasjoner i pasientenes livsstil kan gi signifikante variasjoner i deres INR-verdier.

Tradisjonelt behandles og følges pasienter på oral antikoagulasjonsbehandling i Norge hos sin fastlege med legebesøk og blodprøvetakninger. Det viser seg at hyppigere målinger av INR-verdi gjør at pasienten holder seg lengre i terapeutisk område over tid. Hyppigere kontroller ville tatt opp mer tid fra jobb eller fritid for pasientene, og dessuten lagt ikke ubetydelig beslag på helseressurser - slik dette foregår i dag.

En mulig løsning på dette problemet er å ta i bruk egenmåling av INR-verdi. Det muliggjør hyppigere og dermed bedre kontroll av INR-verdier, noe som igjen reduserer andelen komplikasjoner og gir pasienten større frihet og frigjør fritid til andre oppgaver ved legekontoret.

Studier viser at egenmåling av INR er like nøyaktig som måling foretatt på sykehus og i allmennpraksis. Kliniske studier viser at egenkontroll kan gi lengre tid innenfor terapeutisk INR-nivå enn hva tradisjonell behandling gjør, blant annet fordi det nettopp gir anledning til hyppigere kontroller. Det igjen betyr raskere korrigering av INR, og dermed færre tilfeller av tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner.

Videre viser studier at egenmåling av INR gir pasienter større grad av frihet og bedre livskvalitet da det betyr mindre tid borte fra arbeid og mindre sykkelgjøring. Her fremheves bl.a. friheten til mer fleksibel testing ved utenlandsreiser eller annet fravær fra pasientens faste kontrollsenter, samt ansvar for egen sykdomskontroll.

Interessen internasjonalt for egenmåling av INR-nivået øker, og det er dannet en forening - International Self-Monitoring Association for oral Anticoagulation (ISMAA). Det er nylig satt ned en arbeidsgruppe som har sent et høringsutkast til helsedepartementet om at utstyr til egenmåling av INR bør dekkes av statens refusjonsordning.

Erfaring fra andre land tyder på at man bør vurdere bruk av egenmåling av INR-verdi og egendosering av warfarin også i vårt land, spesielt der avstanden til lege og/eller laboratorium ofte er stor for mange.

NOKLUS har i tillegg satt i gang et prøveprosjekt i Bergen som skal teste ut egenmåling blant en gruppe pasienter basert på opplæringsprogram brukt i Danmark. Mye tyder på at det er ikke lenge til at vi også i Norge som i mange andre europeiske land vil få en liknende ordning for egenmåling av INR og egenbehandling av INR. Dette vil innebære at allmenpraktikerene med stor sannsynlighet vil bli involvert i opplæring og oppfølging av pasienter som ønsker å benytte seg av denne ordningen.

Med bakgrunn i dette, ønsker vår gruppe å utarbeide et formalisert opplæringsprogram til bruk i legekontorer for å kunne gi pasienter opplæring i og implementering av egenmåling av INR. Målet med tiltaket er; å redusere blødningskomplikasjoner og tromboemboliske episoder i forbindelse med antikoagulasjonsbehandlingen ved å øke tiden i terapeutisk område, gi pasientene økt frihet og kontroll i sin egen behandling samt at frigjøre resurser til andre legeoppgaver.

3. Metode og søkestrategi

Våre søk etter faglig oppdatert kunnskap på fagområdet ble i hovedsak basert på søk i Pubmed – index for Medline. Søkene ble gjort uten tidsbegrensning, men nyere studier ble vektlagt. Vi prioriterte også artiklene ut i fra relevans i forhold til vår problemstilling.

Følgende søkeord ble benyttet i Pubmed: “INR AND CoaguChek”, “accuracy AND home monitoring AND INR”, “Warfarin AND general practice”, “warfarin AND adverse effects AND INR”, “selfmonitoring AND anticoagulation”, “selfmonitoring AND INR”, “Warfarin AND Complications AND Compliance”, “Warfarin AND INR AND compliance AND complications”, “Warfarin AND adverse effects AND INR”.

Det ble også søkt i Cochrane med følgende søkeord: ”warfarin AND INR AND complications”, “warfarin AND INR AND adverse effects”.

Følgende søk ble gjort i Tidsskriftets søkedatabase: ”Egenkontroll”, ”antikoagulasjon”. I helsebibliotekets retningslinjer ble det søkt etter prosedyrer om ”Warfarinbehandling”.

For bakgrunnsstoff om fysiologiske og patologiske aspekter knyttet til fagområdet, støttet vi oss til Hunsbø's lærebok i Allmennmedisin samt Norsk elektronisk legehåndbok. For medikamentopplysninger brukte vi felleskatalogen.no. Leverandører av måleapparater ble funnet ved hjelp av søk i Google.no.

Det ble i tillegg brukt tilsendte artikler om ledelse fra KloK-komiteen.

4. Problemstilling

Tiltaket er, som tidligere nevnt, å lage et opplæringsprogram for bruk ved legekantor slik at man kan tilby pasienter opplæring i egenmåling av INR. Dette er tenkt å redusere antall pasienter som ligger utenfor det anbefalte INR-området, og dermed redusere antall tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner.

Studier som omhandler hjemmemåling av INR kan deles i to hovedgrupper. En gruppe der pasientene både måler INR og justerer marevandosen selv (egenjustering), og en annen gruppe der pasientene kun måler INR-verdien hjemme (egenmåling) for deretter å la legen justere medisineringsen. I vårt opplæringsprogram har vi valgt at pasientgruppen skal få opplæring i egenmåling, men ikke justering av dose. Dersom INR-verdien ligger utenfor referanseverdien, skal fastlegen kontaktes.

5. Kunnskapsgrunnlag

5.1 Hvorfor warfarin framfor andre medikamenter?

Det har etter hvert kommet flere alternativer for hva man kan velge av antikoagulasjonsmidler, blant annet warfarin, trombocytthemmere som klopido-grel og acetylsalisylsyre. Subkutane injeksjoner med lavmolekylært heparin brukes også.

Når det finnes andre alternativer kan man spørre seg selv hvorfor man velger warfarin, som er forbundet med så stor bivirkningsrate?

Selv om man har mange gode muligheter for antikoagulasjonsbehandling har nå likevel randomiserte studier vist at warfarin har en bedre effekt på profylaksen mot hjerneslag ved atrieflimmer (3). Det er også studier som viser at warfarin har bedre langtidsprofylakse med tanke på residiv og død etter gjennomgått hjerteinfarkt, sammenliknet med acetylsalisylsyre (4).

5.2 Warfarinbruk og komplikasjoner

I Norge er warfarin (Marevan) den eneste godkjente vitamin K-antagonisten. Den hemmer leverens syntese av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, dessuten hemmes syntesen av de koagulasjonshemmende protein C og S (5). Warfarin er indisert ved blant annet atrieflimmer, venøs tromboembolisme, sekundærprofylaktisk etter gjennomgått hjerteinfarkt og etter kirurgi med innsettelse av mekanisk eller biologisk klaffeprotese (5). Dosering bestemmes etter mål på koagulasjonsaktivitet; INR.

INR 1,0 indikerer at koagulasjonstiden for pasienten er den samme som for normalplasma. INR-verdi 2,0 forteller at koagulasjonstiden er dobbelt så lang, INR-verdi 3,0 betyr tredobling av koagulasjonstiden osv. INR stiger altså med økende antikoagulasjonseffekt / økende effekt av warfarin” (6). Mål for antikoagulasjonsnivå settes etter behandlingsindikasjon. For eksempel bør INR ved arterielle indikasjoner ligge på 2,5-3,5 og ved venøse indikasjoner 2.0-3.0. Det er store individuelle variasjoner i vedlikeholdsdose for gitt INR-nivå (7).

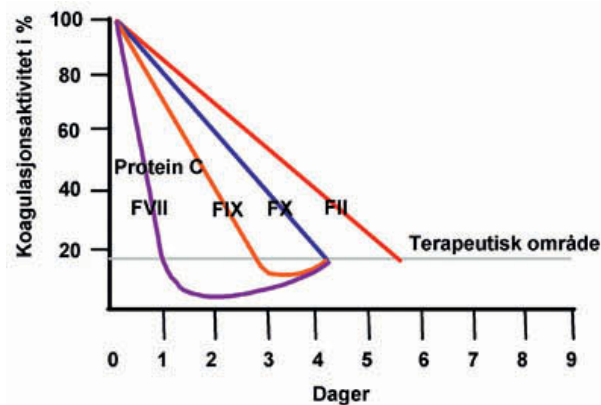


Fig 1. Tidsavhengig reduksjon av aktiviteten til K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer og protein C de første dager etter start av peroral antikoagulasjon. Protein C og FV II reduseres om lag like raskt”. (Den norske legeforening. Warfarinbehandling i praksis. Den norske legeforening 2009 Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/75007.0>)

5.2.1 Bivirkninger og interaksjoner

Blødninger fra ulike organer er hyppig rapportert, bl.a. neseblødning, hemoptyse, hematuri, blødning fra tannkjøtt, blåmerker, vaginalblødning, subkonjunktival blødning, gastrointestinal blødning og forlenget og mer omfattende blødning etter kirurgiske inngrep eller traumer (7).

I følge legemiddelsverkets bivirkningsrapport for 2008 var det 85 innrapporterte alvorlige bivirkninger ved bruk av Marevan. 15 av disse omhandlet samtidig bruk av andre legemidler. Av disse var 15 % av pasienter 60-69 år, 28 % 70-79 år, og 45 % 80-89 år med omtrent lik kjønnsfordeling. Fire av pasientene var over 90 år, hvorav tre døde.

Det mistenkes i 20 % av tilfellene at ett eller flere andre legemidler eller naturlegemidler har bidratt til blødningen (8). Totalt ble det meldt 34 dødsfall. Ved syv av de fatale tilfellene brukte pasienten en kombinasjon av legemidler som resulterte i INR-verdier over det terapeutiske området (8).

Warfarin har smalt terapeutisk vindu og interagerer med en rekke medikamenter. De viktigste er: Bredspektret antibiotika, salisylater, NSAIDs, preparater av fenylobutazongruppen, barbiturater, fenytoin og perorale antidiabetika. Johannesurt inducerer også CYP-systemet og reduserer effekten av warfarin. Mat som er rik på vitamin K, for eksempel brokkoli og spinat, antas å ha en antagoniserende effekt på warfarin (7).

5.2.2 Årsaker og risikoer for komplikasjoner

Ifølge flere kilder er tid mellom kontroller av INR og tid utenfor terapeutisk INR-område vist å være store risikofaktorer for komplikasjoner som blødning eller trombose (2;9). Enkelte pasienter er meget stabile og svinger sjelden eller aldri utenfor anbefalt INR-område. Disse pasientene kan møte til kontroll med lengre intervaller, opptil 4–6 uker mellom hver kontroll. Andre pasienter svinger ofte inn og ut av INR-måloområdet. Slike pasienter har større risiko for behandlingssvikt (tromboembolisk komplikasjon) og for bivirkninger (blødninger) (9).

En svensk prospektiv multisenter-studie ved J.D. Lindh et al har vist at genetiske variasjoner i enzymer involvert i warfarin- og vitamin K-metabolisme (CYP 2C9 og VKORC1) er av stor betydning for predikering av Marevandoser og dermed mindre svingende INR-verdier (10). Dette konfirmeres av flere andre studier, blant andre en amerikansk studie publisert i 2008 ved Francis, C.V. (11).

5.3 Warfarinbehandling i allmennpraksis

5.3.1 Retningslinjer

På grunn av de mange alvorlige bivirkninger warfarinbehandling er forbundet med, ble det i 2004 holdt et møte mellom bl.a. Institutt for farmakoterapi ved Universitet i Oslo, Hematologisk avdeling Ullevål universitetssykehus, Statens legemiddelverk og leger som arbeider med ulike problemstillinger innen antikoagulasjon, hvor det ble utarbeidet en veiledning til leger og annet helsepersonell angående de ulike sidene av

warfarinbehandling. Resultatet ble heftet ”Warfarinbehandling i praksis – tryggere antikoagulasjon” med redaktørene Åsmund Reikvam og Per Morten Sandset (6).

Retningslinjene tar for seg bl.a. metoder for måling av antikoagulasjonseffekt, dosering ved oppstart og dosejustering ved avvikende INR-mål, risiko og tiltak ved bivirkninger, warfarinbehandling ved inngrep, interaksjoner med andre medikamenter og næringsmidler og påvirkning av andre sykdomstilstander.

Retningslinjene inneholder også anbefalinger om kommunikasjon mellom 1. og 2. linjetjenesten ved oppstart av warfarinbehandling i sykehus, og om pasientinformasjon i allmennpraksis.

5.3.2 Bruk av warfarin i allmennpraksis

Indikasjonsstilling og behandlingsstart skjer oftest på sykehus, mens den videre gjennomføringen av behandlingen hovedsakelig skjer i allmennpraksis (12). Mye forskning er utført på warfarinbehandling generelt, men lite i allmennpraksis (13). Bjørn Bratland gjorde i 2005 en studie på warfarinbehandling over en 16-års periode ved en femlegepraksis som inkluderte 427 pasienter. Hensikten med studien var å se på forekomsten av warfarinbehandling i en norsk allmennpraksis og kvaliteten av denne. Bratland fant i denne studien at prevalensen av warfarinbehandling økte fra 0,9 til 2,9 i perioden 1988-2004. Dette skyldtes hovedsakelig inkludering av pasienter med atrieflimmer i antikoagulasjonsbehandlingen (13).

Ved slutten av perioden var hver 8. – 9. konsultasjon relatert til kontroll av warfarinbehandling. Dette vil si at behandling med warfarin utgjør en stor del av allmennpraktikerens hverdag, og behovet for retningslinjer og standardiserte behandlingsregimer absolutt er tilstede. Allmennpraktikerne i studien benyttet seg stort sett av Sandsets veiledningshefte (14). Pasientene fikk også muntlig og skriftlig (15) informasjon om warfarinbehandling. Dette er informasjonsmateriell som er produsert i samarbeid med legemiddelindustrien og man må være oppmerksom på eventuelle interessekonflikter. De standardiserte retningslinjene som nevnt i kapittelet over ble først utgitt i 2005 og var da ikke tilgjengelig på tidspunkt for studien.

Bratland rapporterer at 57 % av INR-målingene i allmennpraksisen var i målområdet for behandlingen. Som sannsynlige forklaringer på avvikende INR-mål oppgir forfatteren nylig oppstart (siste måned), misforståelser/feilbruk, utenlandsreise, interaksjoner og ingen forklaring. I gjennomsnitt fikk 2,4 av 100 pasienter per år alvorlig blødning. Kun én pasient fikk tromboembolisk komplikasjon (13).

Tiden mellom kontrollene er en viktig faktor i tilfredsstillende warfarinhåndtering. I Bratlands studie ble det rapportert et gjennomsnittlig intervall på 5,6 uker mellom hver blodprøvekontroll. Dette er trolig et for langt intervall. Retningslinjene anbefaler nå at INR måles hver 4. uke, kortere intervaller ved svingende INR, og lengre intervaller ved stabil INR (6). Konklusjonen i Bratlands studie er at warfarinbehandling gir høy gevinst til tross for blødningsfare og kan gjennomføres i allmennpraksis.

5.3.3 Bedre antikoagulasjonsbehandling

Da det er så mange komplikasjoner forbundet med antikoagulasjonsbehandling, er det naturlig å spørre seg hvordan man kunne redusere antall komplikasjoner hos disse pasientene. Bedre informasjon til pasientene om interaksjoner og bivirkninger kunne tenkes å redusere antall komplikasjoner en del. Likevel vet man at forholdsvis små variasjoner i pasientenes livsstil kan gi signifikante endringer i deres INR-verdier, og at økt kunnskap hos pasienten ikke er nok til å unngå dette alene. En studie viste at pasienter med ukentlige målinger av INR-verdiene lå i terapeutisk nivå 77-85 % av tiden (16), i forhold til pasienter som fikk testet hver tredje dag som lå i terapeutisk nivå ved 92 % av tiden (17).

Ut ifra dette kan en tenke seg at det vil være lettere å få pasienten til å holde seg innenfor terapeutisk område desto oftere pasientens INR-verdier blir målt. Den mest nærliggende løsningen må da være å foreta hyppigere kontroller, for dermed å justere medisineringsen deretter slik at pasientene lettere holder seg innenfor terapeutisk nivå over tid. For at det skal bli mer praktisk gjennomførbart med hyppigere kontroller er det derfor svært aktuelt å ta i bruk egenmåling av INR.

5.4 Egenmåling av INR-verdi er "gamlet nytt"

Egenmåling og egenbehandling er ingen ny modalitet innen behandling av kronisk syke pasienter. Måling av blodsukker og dosering av insulin ved diabetes mellitus er kanskje den mest kjente og utbredte form for egenmåling og egnebehandling vi kjenner.

Egenmåling av INR ble foreslått allerede i 1986, og undervisning ble igangsatt ved Herz-Kreislauf-Klinik i Bad Berleburg i Tyskland samme året (18). Det har stadig blitt forsøkt å utvikle nye måleinstrumenter for å gjøre denne målingen enkel og ikke minst så

nøyaktig som mulig. Ledende på markedet i dag er CoaguChek som har blitt produsert av det sveitsiske firmaet Roche Diagnostic siden 1994(19).

5.4.1 Kan vi stole på måleapparater til hjemmebruk?

Flere studier har blitt gjort for å undersøke nøyaktigheten til INR-måleapparater som er beregnet til hjemmebruk. Et sentralt element i problemstillingen om vi kan stole på måleapparater, er om vi kan stole på resultatene i de ulike studiene. Vi har prøvd å legge til grunn studier med høy validitet. Det bemerkes at graden av appliserbarhet i forhold til den svært sammensatte populasjonen i allmennpraksis i varierende grad er tatt hensyn til i studiene.

Bereznicki og medarbeiderne sammenlignet INR verdier hos 17 pasienter som til sammen tok 59 målinger. Prøvene ble analysert både i CoaguChek XS og ved et standardisert laboratorieapparat. Resultatene hadde høy grad av korrelasjon ($r=0.91$, $p=0,01$). 3 målinger (5,1 %) utført med CoaguChek XS hadde et avvik på mer enn 15 % i forhold til laboratorieanalysen, men ingen oversteg denne prosentverdien. I tillegg skilte ingen prøver mer enn 0,5 INR- enheter (20).

Christensen og medarbeiderne sammenlignet to utgaver av CoaguChek, nemlig S og XS-modellene. Disse ble videre sammenlignet med en standardisert laboratorieanalyse av de samme prøvene. Av 564 målinger fant forfatterne en presisjon angitt i variasjonskoeffisient (CV) på 3.4 % og 2.3 % for hhv S-modellen og XS-modellen. Før testen ble det satt en grense for CV på 3 %, og dermed tilfredstillende ikke S-modellen kravene for presisjon. Sammenlignet med laboratorieanalysen ble det funnet et avvik på mer enn 15 % i 43% av prøvene utført med XS-modellen. Forfatterne tar ikke stilling til den kliniske betydningen av dette i påvente av flere studier (21).

Blant 63 pasienter som hadde gjennomgått hjertekirurgi, ble CoaguChek XS sammenlignet med laboratoriemåling. Forfatterne konkluderte med at apparatet både gav raskt svar, var pålitelig og lett å bruke (22). Plesch og medarbeiderne konkluderer også med at CoaguChek XS gir tilfredsstillende måleresultater, slik at behandling kan styres ut i fra disse målingene (23).

Det understrekes at Plesch og medarbeiderne utførte sin studie på oppdrag fra Roche Diagnostics som er den ledende aktøren i salg av hjemmemålere. Resultatene må således tolkes med tanke på at validiteten i studien kan ha vært svekket da studien sannsynligvis er tiltenkt en rolle i markedsføringen av produktene som firmaet selger (23).

Sammenfattet viser de gjengitte studiene at CoaguChek XS modellen både har en nøyaktighet og presisjon som er tilfredsstillende sammenlignet med laboratorieanalyser.

5.4.2 Hvilke pasienter er egnet til å drive egenmåling av antikoagulasjon?

Det er antatt at 50 - 60 % av dem som får warfarin, kan måle INR-nivået selv. I Danmark, Tyskland, Østerrike, Irland og Storbritannia kan pasienter få tilbud om egenmåling av INR-nivået og ansvar for warfarindoseringen (36,37). Prinsippet er det samme som for diabetespasienter, som i årevis selv har styrt insulinbehandlingen etter egen blodsuktermåling. Man bør vurdere egenmåling og egenbehandling hos pasienter som blant annet er på livslang antikoagulasjonbehandling pga kunstige hjerteklaffer, kronisk atrieflimmer, trombofili, og hos postinfarktpasienter.

Studier viser at tilsvarende som for pasienter med diabetes og egenmåling av blodsukker, er de fleste pasienter som lever et uavhengig liv, egnet til å drive egenmåling INR og eventuelt egenbehandling med perorale antikoagulasjonsmedikamenter, og at dette er uavhengig av utdanning og sosial status(24) .

5.4.3 Praktiske og økonomiske aspekter

Tre forskjellige apparater er best egnet for egenmonitorering: 1) CoaguChek (Roche International), 2) Prottime Monitor (ITC) og 3) INRatio (Hemosens) (25). CoaguChek var ifølge en instrumentevaluering SKUP (Skandinavisk Utprøving av laboratoriestyr for Primærhelsetjenesten) foretok, best egnet av disse (2). Et slikt apparat fra CoaguChek koster ca 8600 kroner. I Norge forhandles apparatet av Medinor, og produsenten reklamerer for en kompakt og hendig håndholdt maskin som i løpet av et minutt gir prøvesvaret. Blodmaterialet som behøves for en måling kan fås ved et stikk i fingeren (10mikroliter). Prisen for den nyeste versjonen, CoaguChek XS Plus, er i dag 8600 kroner eksklusive moms. I tillegg kommer utlegg til blodprøvetaker og nåler, samt engangs teststrimler. Dette vil utgjøre om lag 30 kroner per måling (26).

Teststripsene per dags dato er relativt dyre, og med den høye testfrekvensen egenkontroll innebærer (en gang ukentlig), vil ikke en ubetydelig sum gå til å dekke denne utgiften (27), som blir på ca 4000 kroner årlig (2). En annen kostnad er opplæringsprogrammet for pasientene, og hvem som skal dekke utgiftene til dette.

I en systematisk oversikt av Connock et al (28), var egenkontroll dyrere enn standard kontroll (417 engelske pund versus 122 pund per pasienter). Disse tallene gjenspeiler kun de faktiske utgiftene, men er ikke vurdert opp mot det INR-kontroll hos fastlegen i dag koster: Tapt arbeidstid for pasienten, utgifter til transport, og - viktigst av alt - komplikasjonene, som lungeembolisme, hjerneslag, paralyse - med dette må det inkluderes kostnader til pleie, rehabilitering og ikke minst sykehusopphold og

behandling.

Det er disse kostnadene som er størst, ifølge en metaanalyse foretatt av Ødegaard (2). Derfor kan det ikke utelukkes at egenmonitorering av INR på sikt vil være mer økonomisk gunstig.

5.4.4 Egenmåling versus konvensjonell behandling

I følge metaanalysen "Egenkontroll i antikoagulasjonsbehandling – en metaanalyse" konkluderes det med at det er en klar tendens til at pasientene holder seg lengre innenfor terapeutisk INR-område, og at det rapporteres færre alvorlige og behandlingskrevende blødinger og tromboser ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell kontroll (2). Metaanalysen hevder videre at det er god grunn til å tro at egenmåling av antikoagulasjonsbehandling er sikrere og mer effektiv, og at det til og med kan være et bedre alternativ enn konvensjonell kontroll for egnede pasienter.

Det er vist at jo oftere pasienten får målt sitt INR, jo større er sannsynligheten for at det er i terapeutisk nivå (2). Antall kontroller i terapeutisk INR-nivå regnes ut som antall verdier i terapeutisk nivå delt med antall protrombintester. For å unngå at andelen INR-verdier i terapeutisk område stiger, kun fordi man kontrollerer en "god" pasient hyppigere, skal en god studie også ta med tid i terapeutisk nivå, som defineres som antall pasientdager i terapeutisk nivå delt på totalt antall pasientdager (2). Ved ukentlig testing har 77-85% av pasientene ligget i terapeutisk nivå, mot 50-60% ved månedlig testing (vanlig praksis i Norge). En så stor differanse betraktes som klinisk betydelig. For å realisere en firedobling av testfrekvensen, er egenmåling den eneste realistiske løsningen. I tillegg kan det faktum at samme apparat blir brukt hver gang av samme person innebære at troverdigheten til resultatet øker (25).

Den muligens største metaanalysen og systematiske oversikten om egenkontroll av oral antikoagulasjon de siste 4 årene, ble publisert av Heneghan et al i 2006 (27). Både voksne og barn, uten krav til diagnose, ble inkludert i oversikten som omfattet 14 randomiserte forsøk med et totalt antall på 3049 pasienter, fra Storbritannia, Tyskland, Nederland, USA, Canada og Spania.

Kun fem av disse studiene brukte egenkontroll som intervensjonsgruppe, resten av studiene inkluderte egenjustering av Marevandosen også, dersom INR var utenfor et gitt terapeutisk nivå. Tre av disse fem tok med hvor lenge INR var innen ønsket område, og forskjellen mellom intervensjonsgruppe og kontrollgruppe var statistisk signifikant i to av disse studiene, i favør av intervensjonsgruppen.

Det var derimot mer uklarhet i forhold til hvor raskt ønsket INR-nivå ble nådd: Tre av disse fem egenkontrollstudiene rapporterte tiden det tok å nå ønsket INR-nivå, men hos bare en studie var det en statistisk signifikant forskjell i favør av intervensjonsgruppen.

I en prospektiv randomisert studie av Dauphin et al , hvor 67 pasienter med mekanisk hjerteklaff ble fulgt opp i 13 måneder, ble det også funnet bedre stabilitet i INR-nivå hos gruppen som monitorerte INR-nivået selv, enn hos gruppen som ble fulgt opp av et standard laboratorium (25). Forskjellene var ikke ubetydelige (tallverdiavviket i kontrollgruppen var 62.4 ± 72.6 versus 41.1 ± 39.3 i egenmonitoreringsgruppen, $p=0.0004$). Her var det derimot ingen signifikante forskjeller i verken tiden det tok å nå det terapeutiske INR-nivået (her definert som 2.0-4.5), men - overraskende nok også ingen statistisk signifikans i hvor lenge pasientene holdt seg innenfor det terapeutiske nivået.

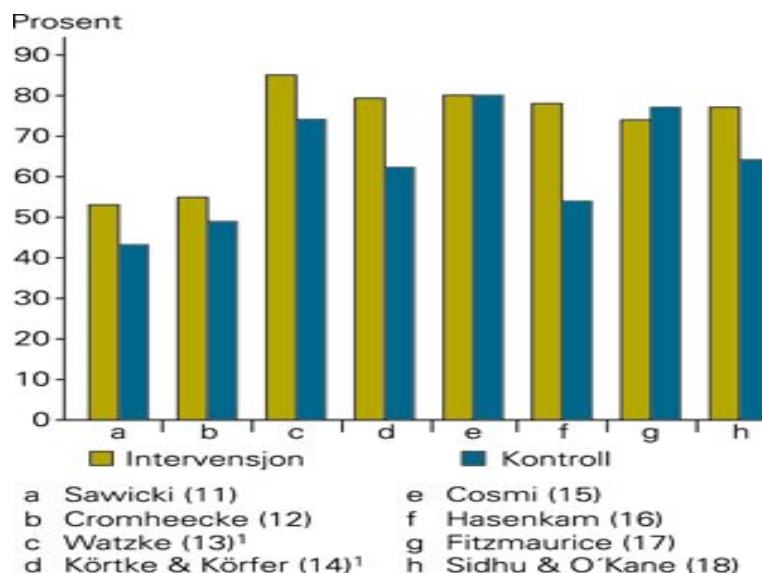
Et av de nyeste studiene som gikk ut på hvorvidt egenkontroll også fungerte utenfor studiene, sammenlignet 84 pasienter som egenkontrollerte sitt INR mot 88 som ble fulgt opp av en antikoagulasjonsklinikk (29). Kun 42 av de 84 pasientene i intervensjonsgruppen gjennomførte alle 20 måneder i studien, noen av frafallene skyldtes avsluttet antikoagulasjonsbehandling.

Resultatet var likevel ikke helt ulikt tidligere studier, og bekreftet bedre stabilitet hos egenkontrollgruppen: Signifikant bedre antikoagulasjonskontroll hos egenkontrollgruppen enn hos kontrollgruppen som ble fulgt opp av en antikoagulasjonsklinikk:

Andelen tid i terapeutisk INR-nivå var 71 % mot 60 % i kontrollgruppen, $p=0.003$, og mindre tilbrakt tid utenfor kritiske verdier (dvs INR <1.5 eller >5.0), 0.45% mot 2.04 % i kontrollgruppen, igjen en statistisk signifikant forskjell med $p=0.008$.

Denne studien var imidlertid ikke randomisert, og intervallet i INR-testing var kortere hos egenkontrollgruppen.

I den tidligere nevnte metaanalysen av Ødegaard som omfattet 8 studier, blir funnet igjen bekreftet: Tid i terapeutisk nivå var 73 % i intervensjonsgruppene mot 63 % i kontrollgruppene, en klinisk viktig forskjell, i følge forfatteren (2).



Figuren ovenfor illustrerer at tid i terapeutisk INR-nivå overholdes av nesten alle intervensjonsgrupper, i motsetning til varierende resultater hos kontrollgruppene. Studiene har med kun antall kontroller, ikke foretrukket tid i, terapeutisk nivå.

Det må nevnes at pasientene i intervensjonsgruppene har gjennomgått seleksjonsprosesser i form av intervjuer og mentale tester - men ikke alle studiene har latt pasientene i kontrollgruppene gjennomgå liknende utvelgelse (2). Det kan derfor ikke utelukkes at man har fått bedre utfall hos intervensjonsgruppene fordi man etter seleksjonsprosessen sitter igjen med en sterkere pasientgruppe som muligens har bedre compliance, eller at opplæring og informasjon til pasientene har påvirket utfallet.

5.4.5 Blødnings- og tromboemboliske komplikasjoner ved bruk av egenmåling av INR

En fransk prospektiv randomisert studie fra 2008 med formål å undersøke om egenkontroll førte til bedre etterlevelse og om det reduserte forekomst av tromboemboliske- og blødningskomplikasjoner viste følgende resultater: I kontrollgruppen som fikk konvensjonell kontroll ble det rapportert 13 blødninger, hvorav 7 alvorlige og 9 mindre. Til sammenlikning ble det i intervensjonsgruppen med egenkontroll rapportert kun 4 mindre blødninger. Det vil si 11,8 % alvorlige blødninger ved konvensjonell kontroll vs 0 % ved egenkontroll, ($p=0,06$). Det ble ikke rapportert noen tromboemboliske hendelser i noen av gruppene (25). Konklusjonen var at egenkontroll fører til mer stabile INR-nivåer innen referanseområdet og dette ser ut til å føre til reduksjon i antallet alvorlige blødninger. Alvorlige blødninger var her definert som livstruende blødninger med behov for transfusjon eller hospitalisering.

Den norske metaanalysen av Ødegaard, som inkluderte 8 randomiserte kontrollerte studier med formål å teste egenkontroll av INR vs konvensjonell kontroll, viste følgende resultater: Totalt forekom det 21 store og ingen fatale blødninger i intervensjonsgruppene og 27 store og 4 fatale blødninger i kontrollgruppene (2). Frekvensen for store og fatale blødninger var totalt 2,4 per pasientår ved egenkontroll og 3,5 per pasientår ved koordinert (antikoagulasjonsklinikk) og/eller konvensjonell (allmennpraksis) kontroll.

Det så ikke ut til at egenkontroll påvirket antall småblødninger. Flere av studiene registrerte ikke småblødninger, og i studier der de ble registrert, forekom det totalt 17 småblødninger i begge grupper.

Her var liten blødning definert som blødning som ikke trengte medisinsk behandling, stor blødning som blødning som trengte medisinsk behandling og fatal blødning som blødning med døden til følge (2).

Totalt forekom det 24 tromboser i intervensjonsgruppene og 34 i kontrollgruppene. Det medførte at trombosefrekvensen var 2,7 % per pasientår i intervensjonsgruppene og 3,9 % per pasientår i kontrollgruppene, noe som kan tyde på at egenkontroll gir mindre behandlingssvikt enn ved vanlig koordinert / konvensjonell behandling (2).

En Britisk metaanalyse av 14 randomiserte kontrollerte studier utført i forskjellige land viste også reduksjon i alvorlige blødninger ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell kontroll (odds ratio 0,65), samt signifikant reduksjon i forekomst av tromboemboliske hendelser (odds ratio 0,45) (27). Ved egenjustering var det ytterligere reduksjon i tromboemboliske hendelser og dødelighet, men ingen forskjell i verken alvorlige blødninger når egenjustering ble sammenliknet med egenmonitorering (27).

En annen britisk studie fra 2009 med formål å undersøke om egenkontroll er et trygt og effektivt alternativ til konvensjonell kontroll også utenfor studier, viste følgende: I løpet av 59,3 pasientår oppstod det 1 alvorlig blødning og 5 mindre blødningstilfeller i egenkontrollgruppene (29). Insidens av alvorlige blødninger på 1,7 per 100 pasientår og av mindre blødninger 8,4 per 100 pasientår. Til sammenlikning oppstod det 4 alvorlige og 11 mindre blødninger i løpet av 73,9 pasientår i kontrollgruppene. Det vil si en innsidens av alvorlige blødninger på 5,4 per 100 pasientår og av mindre blødninger på 16,2 per 100 pasientår (29).

Det var 2 trombosetilfeller i egenkontrollgruppene, dvs innsidens på 3,4 per 100 pasientår sammenliknet med ett trombosetilfelle, altså en innsidens på 1,4 per 100 pasientår i kontrollgruppene.

5.4.6 Egenmåling av INR og økt livskvalitet

Antikoagulasjonsbehandling innebærer ofte hyppige blodprøvekontroller og doseendringer for at pasientenes INR skal holdes innenfor terapeutisk område. Dette kan bety mye tid borte fra arbeidslivet, eller oppta mye av pasientens fritid, som igjen kan tenkes å ha en negativ innvirkning på pasientenes livskvalitet. Det å måtte møte til hyppige legekontroller kan tenkes å øke pasientenes følelse av sykkelighet utover de symptomer som selve sykdommen medfører.

Egenmåling, derimot, vil kunne gi pasientene større frihet ved å ikke være bundet til

hyppige kontroller ved legekantor eller sykehus. I tillegg vil pasientene bli mer fleksible i forhold til utenlandsreiser eller annet fravær

Flere studier er gjort hvor man har sett på om egenmåling av INR kan øke livskvaliteten hos pasienter som står på peroral antikoagulasjonsbehandling. Generelt viser slike studier at egenmåling av INR gir mindre egenopplevd stress og belastning for pasientene, og mindre tid borte fra arbeid og fritid. Studier viser også at det at pasientene får mer ansvar for egen sykdomskontroll, vil gi økt følelse av livskvalitet og mindre sykeliggjøring. Økt kunnskap og følelse av kontroll over egen behandling gir økt etterlevelse, som igjen gjør at risiko for komplikasjoner knyttet til behandlingen reduseres (24;30-32).

6. Forbedringsarbeidet

6.1 Praksis I Norge og andre land

Ifølge statistikk fra legemiddelverket.no bruker ca 80 000 nordmenn Marevan. Basert på erfaringer med egenmåling fra utlandet, kan man anta at flere tusen av disse pasientene med fordel kan måle INR selv (36,37). Ifølge uoffisielle tall fra en utstyrsleverandør var det i 2006 var det kun 200 som gjorde dette, mens nyere tall indikerer at det nå er cirka 400 som måler INR selv i Norge. Men siden det ikke føres offisiell statistikk, er dette tallet usikkert.

I Danmark har ca 2000 brukere fått opplæring. Her må pasienten gjennomgå kurs, bestå eksamen og fylle ut kontrakt før vedkommende får utdelt instrument og utstyr. Pasientene blir kalt inn med jevne mellomrom og instrumentet blir kontrollert. Alle utgifter i forbindelse med opplæring og kjøp av instrument og utstyr blir dekket av det offentlige. I Sverige utfører ca 400 pasienter egenmåling. Her blir utgifter til strimler refundert. I Finland utfører ca 300 pasienter egenmåling. Der er det innført refusjonsordning for instrument og strimler for barn.

I Tyskland utfører ca 200 000 pasienter egenmåling og alle utgiftene blir refundert. (33).

I forbindelse med vårt prosjekt tok gruppen kontakt med to spesialister i allmennpraksis for å høre deres synpunkter rundt det aktuelle tiltaket vårt. Vi tok kontakt med Dr. Elisabeth Angell ved Harestua legesenter og Dr. Kristine Gjedde ved Rasta legesenter.

Legen ved Harestua hadde hørt om metoden for egenmåling av INR men hadde ingen videre erfaring med det eller kunnskap om dette. Legen hadde en pasient som benyttet

seg av metoden allerede. Denne pasienten hadde selv tatt initiativ til å skaffe seg opplæring og utstyr. Man snakket blant annet om at det nok innen få år ville komme refusjonsordning for bruk av utstyr for egenmåling av INR også i Norge som i andre land i Skandinavia og i Tyskland.

Man diskuterte hva slags pasienter dette kunne passe for, hvor konklusjonen var at dette stort sett ville være alle pasienter som er mentalt og fysisk oppegående nok til for eksempel å måle blodsukker ved diabetes, da dette blir samme metode vha venepunksjon i finger. Videre ville det være aktuelt for hjemmesykepleien å utføre dette på pasienter som ikke klarer gjøre det selv, og som er forhindret i å komme seg til legekontoret selv for å få dette målt. I tillegg kan det tenkes at man kan benytte metoden på sykehjem, i stedet for venepunksjon.

Det ble diskuterte videre om dette ikke ville ta bort noen av inntektene for legen, da kontroll av INR tross alt står for veldig mange konsultasjoner i året. Legen ved Harestua så ikke dette som noe problem, da hun mente dette bare ville ta bort noe av arbeidsbyrden for legen, og at det ville gi mer tid til andre arbeidsoppgaver. Uansett ville man oppleve krav fra pasienter som har et ønske å drive med egenmåling av INR hvis det kommer refusjonsordning for det, og dermed måtte samarbeide om slik behandling.

Dr. Gedde ved Rasta legesenter hadde vagt hørt om hjemmemåling av INR via samtale med kollegaer, men hadde ikke bitt seg særlig merke til det, eller lest om det noe sted. Legen var i utgangspunktet skeptisk til metoden og så ikke at hun hadde mange aktuelle kandidater av pasientene på sin liste. Skepsisen grunnet hun i at de fleste av pasientene som brukte marevan var gamle og skrøpelige og hun så det som en for stor utfordring å holde orden på målingene. Hun sammenliknet da med hjemmemåling av blodsukker som hun opplever at flere pasienter kunne ha problemer med. Hun synes at ordningen slik den er i dag uten refusjon fra folketrygden var for dyr, og fryktet også at det ble vanskelig å få det til å lønne seg økonomisk i forhold til tiden det ville ta å lære opp pasientene.

Dr. Gedde sier videre at dersom hun skulle innføre ordningen med egenmonitorering i sin allmennpraksis ville hun sile pasientene etter strenge kriterier. Hun så for seg at kandidaten måtte være svært motivert, fungere adekvat mentalt og fortrinnsvis ikke være av de eldre pasientene. Opplæringen ville hun stått for selv da det ikke var kapasitet eller kompetanse blant sekretærene eller laborantene på kontoret.

Alt i alt så ikke Dr. Gedde ordningen med egenmonitorering som noe hun sannsynlig kom til å benytte seg av til sine pasienter.

6.2 Prosjektet/tiltaket

Vår tiltak er å lage et opplæringsprogram som er tenkt brukt ved legekontorer for å gi pasientene innføring i egenmåling av INR-verdi ved antikoagulasjonsbehandling. Det har

ingen plass i denne oppgaven å lage et slikt opplæringsprogram, men heller å skissere innholdet i det.

Man ser for seg 3 opplæringsmøter på 60-90 minutter for grupper på 3-6 pasienter, ledet av allmennlegen og legeseekretær.

Ved første møte får pasientene informasjon om antikoagulasjon generelt og opplæring i egenmåling av INR- verdier. Man instruerer videre pasientene i å måle INR-verdien sin og notere verdiene sammen med medisindoseringen i en loggbok.

Tema på andre og tredje møte vil være råd for å unngå blødnings- og tromboemboliske komplikasjoner, og effekten av kosthold og medisinbruk på antikoagulasjonskontroll. I tillegg vil man ta opp ulike problemstillinger som kan oppstå under behandlingen som hvordan forholde seg til operasjoner, sykdom, trening, graviditet og reise.

Pasientene vil bli bedt om å kontakte legekontoret hvis de ble liggende utenfor anbefalt INR-område slik at legen kan justere warfarin doseringen. Pasientene blir også bedt om å kontakte legekontoret om de opplever symptomer på komplikasjoner, og legevakt hvis det er utenfor kontorets arbeidstid.

For å evaluere tiltaket vil pasientene undersøkes ved legekontoret ved start av prosjektet, ved 3 og 6 måneder, deretter 1-2 ganger i året. I tillegg til det vil de undersøkes ved tegn til komplikasjoner eller funn målinger langt utenfor referanseverdien.

6.3 Indikator

Når det settes i gang et forbedringsarbeid, er det viktig at dette evalueres etter en viss tid for å undersøke effekten av forbedringen. Evaluering forutsetter gode effektmarkører, for eksempel en indikator som best mulig måler resultatet av endringen.

Man kan tenke seg flere mulig indikatorer i forhold til vår oppgave.

En mulighet er å måle andelen pasienter som får tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner før og etter implementering av tiltaket vårt. Problemet med en slik indikator er at slike komplikasjoner heldigvis ikke skjer alt for ofte, spesielt på et enkelt legekontor med ”relativt” få pasienter. Tilfeldige variasjoner i insidensen av slike komplikasjoner vil gjøre det vanskelig å påvise en målbar endring. Det er dessuten en del komplikasjoner som nok aldri blir nevnt eller oppdaget av pasienten.

En bedre indikator vil være å måle andelen pasienter som ligger innenfor anbefalt INR-område før og etter tiltaket settes i verk, og det er den indikatoren som vi velger til vårt prosjekt. Det kan ses på som et indirekte mål på risiko for komplikasjoner.

Gruppen ser for seg at etter at prosjektet har vært i gang en stund, går man gjennom journalene og INR-målingene til alle pasientene som blir warfarinbehandlet ved

legekontoret, for å telle opp hvor mange som har ligget utenfor INR-området før og etter prosjektet startet.

7. Diskusjon

Vi har høye forventninger til egenmåling av INR. Ettersom warfarin er det medikamentet som gir flest dødelige komplikasjoner, er det ønskelig med et tiltak som reduserer disse. Vi har prøvd å vise med faglig dokumentasjon at et tiltak som egenkontroll - fortrinnsvis foretatt hyppigere enn én gang i måneden - viser lovende resultater med tanke på tromboembolier, blødninger og, ikke minst, pasientens livskvalitet.

Det uheldige ved en del av studiene som omhandler egenkontroll, er at pasientene som foretok egenmåling, var blitt preselektert ved intervjuer og mentale tester - det gjaldt derimot ikke alle pasientene i kontrollgruppen. Derfor kan man ikke utelukke bedre resultater hos egenkontroll-gruppene nettopp fordi denne gruppen ikke er sammenlignbar med den første, med mulig bedre compliance og behandlingsutfall fra utgangspunktet av. Når det gjelder det sosioøkonomiske aspektet, er det to sider som bør fremheves.

Det ene er at tiltaket er forholdsvis lite realiserbart uten en statlig refusjonsordning som omfatter egenkontroll og det det innebærer av utgifter. Det virker imidlertid som om det kanskje ikke er lenge til det kommer, uten at man kan komme med et nøyaktig tidsestimat i forhold til dette.

Det andre er at egenkontroll av INR vil komme til å kreve ikke ubetydelig utgifter til å begynne med. Det er likevel viktig at man er klar over at disse utgiftene, langsiktig sett, potensielt vil bli mindre enn hva konsekvenser av INR utenfor terapeutisk område vil koste, som slag - og tilhørende tapt arbeidskraft, pleie, sykehusdøgn etc. Dessuten vil egenmåling føre til færre besøk hos legen, med mindre statlige utgifter til transport, mindre sykefravær pga dette etc. Det må tas med i vurderingen at egenmåling ikke passer for alle pasienter. Det krever tålmodighet av både pasient og lege, som skal lære bort dette. Høy motivasjon hos pasienten er et viktig kriterium. Bevart finmotorikk i overekstremiteter for selve utførelsen, godt syn for lesning av resultatet og et legekontor som har kapasitet til å svare og hjelpe pasienten hver gang INR er utenfor terapeutisk nivå, anser vår gruppe som krav som må oppfylles for at egenkontroll skal være både forsvarlig og mulig å praktisere.

Dessuten er det generelt nødvendig med mer kunnskap og informasjon om metoden blant legene, og noe av skepsisen som en del av legene har i forhold til dette, skyldes muligens manglende kunnskap / erfaring. De to legene vi snakket med hadde ulik oppfatning om hvorvidt egenmåling av INR var en god ide eller ikke, og slike delte meninger vil man nok finne generelt blant leger. Uansett oppfatning mener vi at dette er noe fastleger nok blir "tvunget" til å sette seg inn i og til ta stilling til om og når en refusjonsordning kommer på plass.

Kildeliste

1. Marroa. NOKLUS tester PT-INR pasientopplæringsprogram . NOKLUS 2008 December 17 [cited 2009 Aug];Available from: URL: <http://www.nito.no>
2. Ødegaard KJ. Egenkontroll i antikoagulasjonsbehandling - En metaanalyse. Tidsskr Nor Laegeforen 2004; 124: 2900-3.
3. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674-81.
4. Gianetti J, Gensini G, De CR. A cost-effectiveness analysis of aspirin versus oral anticoagulants after acute myocardial infarction in Italy -- equivalence of costs as a possible case for oral anticoagulants. Thromb Haemost 1998; 80: 887-93.
5. L4 blodsykdommer. Legemiddelhandboka 2009 [cited 2009 Jun 4];Available from: URL: <http://www.legemiddelhandboka.no>
6. Arnesen H, Brosstad F, Dalbak LG, et al. Warfarinbehandling i praksis - Tryggere Antikoagulasjon. <http://www.legeforeningen.no/id/75007> 0 2009 [cited 2009 Aug 1];Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/75007.0>
7. marevan. felleskatalogen 2009 [cited 2009 Jun 4];Available from: URL: <http://www.felleskatalogen.no/>
8. aarsrapport2008 bivirkninger. Legemiddelverket 2009 [cited 2009 Jun 4];Available from: URL: http://www.legemiddelverket.no/upload/aarsrapport2008_bivirkninger_090330.pdf
9. Sandset PM. Hvordan gjøre warfarinbehandling vellykket. Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 126: 187.
10. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, et al. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. J Thromb Thrombolysis 2008; 25: 151-9.
11. Francis CW. New issues in oral anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008: 259-65.
12. Hunskaar S, et al. Allmennmedisin. 2.utg. utg. Oslo: 2003.
13. Bratland B. Warfarinbehandling i allmennpraksis. Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 126: 162-5.
14. Sandset PM. Marevanbehandling - En veileder i praktisk gjennomføring. Asker: Nycomed, 2004.

15. Brosstad F. Legens råd til pasienter som behandles med Marevan. Asker: Nycomed, 2003.
16. Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH, et al. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the international normalized ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation. *Thromb Res* 1997; 85: 77-82.
17. Horstkotte D, Piper C. Improvement of oral anticoagulation therapy by INR self-management. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 335-8.
18. Anticoagulation Self-Management - 22 years on. International Selfmonitoring Association of Oral Anticoagulated Patients 2009 [cited 2009 Aug 31];Available from: URL: <http://www.ismaap.org/index.php?id=73>
19. INR Test Monitors. International Selfmonitoring Association of Oral Anticoagulated Patients 2009 [cited 9 A.D. Aug 31];Available from: URL: <http://www.ismaap.org/index.php?id=546>
20. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, et al. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007; 60: 311-4.
21. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, et al. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. *Thromb Haemost* 2009; 101: 563-9.
22. Yamamoto K, Hashimoto K, Sakamoto Y, et al. [Evaluation of a new portable device for measuring prothrombin time-international normalized ratio; comparison between the conventional method and the new CoagCheck XS]. *Kyobu Geka* 61[7], 530-532. 2008. Ref Type: Abstract
23. Plesch W, van den Besselaar AM. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 20-5.
24. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
25. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, et al. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 753-61.
26. CoaguCheck XS Plus Instrument. Medinor AS 2009 [cited 2009 Aug 31];Available from: URL: <http://www.medinor.no>

27. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-11.
28. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-66.
29. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? *J Clin Pathol* 2009; 62: 168-71.
30. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, et al. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 584-91.
31. Kulinna W, Ney D, Wenzel T, et al. The effect of self-monitoring the INR on quality of anticoagulation and quality of life. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 123-6.
32. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999; 281: 145-50.
33. NOKLUS 2008 December 17 Available from: URL: <http://www.nito.no>
34. Andrésdóttir AM, Bergseth HP, Helljesen GS, Svärd ET. Kvalitetsstyrte Helseorganisasjoner - Til deg som leder, utredningsserie 2-98. Statens Helsetilsyn 1998 March Available from: URL: http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/utredningsserien/kvalitetsstyrte_helseorganisasjoner_til_deg_som_leder_ik2615.pdf
35. Equivalence of patient versus professional determined INR value utilising the CoaguChek Jacobson AK, Bussey HI, Toth P, Snell BM. system. *Clin Chem* 1997;43:S251
36. Christensen TD, Andersen NT, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulation therapy themselves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 292-8.
37. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661-5.